

1

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-057907- -00010-0000

Fecha: 2012-12-26 16:35:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 13

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
Ella Ponce
Liliana Galindo
María Clara Calderón
Mauricio Ávila
Laura Escobar
Jose Jairo Dangond
Gina Cáceres

Medellín

María Clara Múnera

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 09-057.907

Solicitud de patente de invención titulada: "FORMAS CRISTALINAS DE
HEMIFUMARATO DE ALISKIREN"

Solicitante: NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2009/000075

RESPUESTA AL OFICIO No. 14613, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 433

DE FECHA 21 DE AGOSTO DE 2012

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 01 de abril del 2011.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

- se eliminaron las Reivindicaciones originales 1 y 3-6;

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

- se adicionaron las nuevas Reivindicaciones 2-4, las cuales encuentran soporte en la antigua Reivindicación 3;
- se reenumeraron las Reivindicaciones originales 2, 7 y 8, como nuevas Reivindicaciones 1, 5 y 6, respectivamente;
- se sustituyó el término “índice” por “velocidad”;
- se eliminaron completamente los términos “forma de solvato”, “especialmente”, “preferentemente”, “por ejemplo” y “apropiadas”.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial, por el contrario, corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada.

2. a- La Examinadora señala que las Reivindicaciones 1 y 2 no son claras porque hacen referencia a una forma cristalina, pero en las mismas reivindicaciones se incluye una forma de solvato, el cual no es limitativo y no permite distinguir la invención del estado de la técnica. La Examinadora sugiere retirar estas expresiones del Capítulo Reivindicatorio.

Adicionalmente, la Examinadora argumenta que las Reivindicaciones 1-2 no son claras porque no caracterizan apropiadamente la forma cristalina reivindicada, puesto que no presenta por lo menos los 20 picos correspondientes.

De otra parte, la Examinadora señala que las Reivindicaciones 3, 4, 6 y 7 no son claras cuando emplean los términos “especialmente”, “preferentemente” o “por ejemplo”, ya que no son limitativos, haciendo opcional la característica sin limitar el alcance de la reivindicación. La Examinadora sugiere eliminar dichos términos del Capítulo Reivindicatorio.

Además, la Examinadora argumenta que las Reivindicaciones 4-6 no son claras porque el porcentaje de pureza es un resultado a alcanzar, lo cual no define al compuesto. La Examinadora recomienda definir la invención por sus características esenciales, estructurales o funcionales.

Finalmente, la Examinadora argumenta que la Reivindicación 7 no es clara porque la forma cristalina se define con las características técnicas esenciales de un procedimiento. La Examinadora sugiere reivindicar el procedimiento para la obtención de la forma cristalina con las

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

condiciones y/o etapas que lo caracterizan. La Examinadora también señala que el término “apropiadas” no permite distinguir la invención del estado del arte, por lo cual recomienda eliminarlo o sustituirlo por un término de rango concreto.

b- Con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito llamar respetuosamente la atención de la Examinadora sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto tal como se explica en el punto 1 del presente memorial.

En particular, atendiendo a las sugerencias de la Examinadora, las Reivindicaciones originales 1 y 3-6 fueron retiradas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. Además, los términos “forma de solvato”, “especialmente”, “preferentemente”, “por ejemplo” y “apropiadas” fueron eliminados completamente del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

En adición a lo anterior, la nueva Reivindicación 5 (antigua Reivindicación 7) fue limitada a las condiciones y/o etapas que caracterizan el proceso de obtención de la forma cristalina de hemifumarato de aliskiren de la presente invención.

Ahora bien, en cuanto al requisito de mencionar por lo menos 20 picos en el patrón de difracción de rayos X (DRX) con el fin de definir la forma del cristal, me permito señalar respetuosamente que este requisito carece de toda base científica y por tanto resulta totalmente arbitraria la exigencia de 20 picos, puesto que dicho requerimiento no encuentra sustento técnico y científico ni en la Decisión 486, ni en el Manual Andino de Patentes, ni en cualquier bibliografía técnica consultada.

Teniendo en cuenta lo anterior, solicito respetuosamente a la Examinadora motive dicho requerimiento, a todas luces arbitrario, mediante el uso de bibliografía técnica específica en el tema de cristalografía y caracterización de formas cristalinas polimórficas a su disposición.

En mi opinión, no existe diferencia técnica razonable entre una forma polimórfica caracterizada mediante 8 picos del patrón de difracción de rayos X o aquella caracterizada mediante 20 picos, siempre y cuando aquellos picos reclamados sean los picos relevantes para identificar la forma cristalina reclamada. Adicionalmente, es obvio que entre más picos uno puede identificar, es más precisa la caracterización de una forma cristalina. Sin embargo, este **no** puede ser el criterio que se aplica para determinar cuántos picos son necesarios para identificar de manera suficiente la misma forma cristalina. Por tanto, resulta improcedente incluir picos simplemente con el fin de

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

cumplir un requisito que carece de toda base científica, ya que el polimorfo aquí reclamado y divulgado, particularmente la forma cristalina de hemifumarato de aliskiren, denominada Modificación B, se encuentra caracterizado de manera apropiada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

Teniendo en cuenta lo anterior, considero superadas las anteriores objeciones, en tanto que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto fue limitado conforme a las observaciones y sugerencias realizadas por la Examinadora, cumpliendo con los requisitos de claridad y permitiéndole a la persona del oficio normalmente versada en la materia determinar inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

3. a- La Examinadora señala que la descripción no es clara porque en la Tabla 15 algunos de los componentes de la composición farmacéutica se encuentran superpuestos sin que se pueda leer los componentes a que hace referencia. La Examinadora solicita hacer la corrección correspondiente.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que la Tabla 15 fue corregida en la hoja substituta No. 95, la cual se encuentra adjunta al presente memorial.

4. a- La Examinadora señala que el artículo científico “A convergent synthesis of the renin inhibitor CGP60536B” (D1)¹, las patentes US2003/149303 (D2), WO2006/024501 (D3), US5559111 (D4) y los libros “Farmacia Remington” (D5)² y “Handbook of pharmaceutical salts” (D6)³, afectan el nivel inventivo de la presente invención.

i) La Examinadora señala que D1-D4 divulgan el compuesto hemifumarato de aliskiren en forma de cristal. Además, la Examinadora señala que la diferencia entre la invención definida en la Reivindicación 1 y D1-D4 es que revela de manera específica las formas cristalinas denominadas “modificación B”, caracterizada por sus difractogramas.

¹ David A. Sandham, Roger J. Taylor, John S. Carey and Alexander Fassler. “A convergent synthesis of the renin inhibitor CGP60536B” Tetrahedron Letters 41 (2000) 10091–10094.

² Gennaro, A.R. “Remington Farmacia” Edición 19. Editorial Médica Panamericana. Páginas 1912-1920. 1995.

³ Stahl, H, Wermuth, C. “Handbook of pharmaceutical salts. Properties, selection, and use”. Wiley-VCH. Capítulo 8: Páginas 191-198 y 204-211. 2002.

Adicionalmente, la Examinadora argumenta que los datos de porcentaje de peso de absorción y desabsorción de agua respecto a la humedad relativa presentados en la Tabla 8 no se comparan con el hemifumarato de aliskiren amorfo. La Examinadora argumenta que dicha evidencia técnica no permite comprobar la solución al problema técnico porque no presenta propiedades fisicoquímicas superiores respecto a los compuestos del arte previo, ya que continúa siendo altamente higroscópico y se disuelve a una temperatura de 25°C y 60% de humedad relativa. La Examinadora argumenta que no se evidencian las ventajas relacionadas con la estabilidad de las nuevas formas cristalinas del hemifumarato de aliskiren.

Por tanto, la Examinadora señala que la solución al problema técnico planteado por la presente invención es obvia porque D5 divulga que las diferentes formas cristalinas para un mismo compuesto difieren en sus propiedades fisicoquímicas y es además una práctica habitual en estudios de preformulación. Además, la Examinadora argumenta que una persona medianamente versada en la materia, a partir del cristal de hemifumarato de aliskiren divulgado en D1-D4 estaría motivada a utilizar las enseñanzas de D5 para identificar las formas polimórficas del hemifumarato de aliskiren, derivando de manera obvia el objeto de la presente invención. La Examinadora también argumenta que no es posible concluir que la identificación del cristal “Modificación B” posee nivel inventivo, puesto que la identificación de dicha forma cristalina mediante DRX no representa un avance técnico y tampoco un salto cualitativo a la regla técnica puesto que el efecto técnico asociado no fue demostrado. En consecuencia, la Examinadora argumenta que una persona medianamente versada en la materia encontraría sugerencias y motivaciones suficientes en las enseñanzas de polimorfismo de D5 y en las enseñanzas de los cristales de hemifumarato de aliskiren de D1-D4 para determinar la existencia de la forma cristalina “modificación B” del hemifumarato de aliskiren de la presente invención.

ii) De otra parte, la Examinadora argumenta que D2-D4 divulgan procesos de obtención de una forma cristalina de hemifumarato de aliskiren. Además, la Examinadora señala que la diferencia entre el proceso de obtención reclamado en la Reivindicación 7 y D2-D4 es que la proporción de acetonitrilo:etanol es 90:10.

Adicionalmente, la Examinadora señala que es a partir de las enseñanzas de D6, la persona medianamente versada en la materia encontraría una forma de obtener polimorfos la cual consiste en el empleo de técnicas de cristalización, las cuales se basan en la disolución de la molécula en diferentes solventes, en diferentes proporciones, aplicando cambios de temperatura y agitación. Por tanto, la Examinadora argumenta que la persona medianamente versada en la materia

siguiendo las enseñanzas de D6, modificaría la polaridad del solvente modificando la proporción de la mezcla acetonitrilo:etanol, así como la temperatura de enfriamiento en los procedimientos divulgados en D2-D4, derivando de manera obvia el objeto de la Reivindicación 7 de la presente invención.

b- i) En primer lugar, me permito llamar respetuosamente la atención de la Examinadora sobre las disposiciones consignadas en el Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad, en las cuales, respecto a la combinación de documentos se establece que “el máximo número de documentos que puede combinarse para examinar nivel inventivo, es dos. Sin embargo, el examinador podrá citar un tercer documento que divulgue los conocimientos generales sobre la materia e incluir la cita bibliográfica en el informe técnico como un pie de página⁴”. En el presente caso, la Examinadora cita 6 documentos para intentar desvirtuar el nivel inventivo de la presente invención. Sin embargo, y sin perjuicio de lo anterior, me permito modificar el Capítulo Reivindicatorio y presentar argumentaciones técnicas respecto de D1-D6, como se muestra en los siguientes puntos del presente memorial.

ii) Así las cosas, llamo nuevamente la atención de la Examinadora sobre las drásticas limitaciones incluidas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado, que ahora reclama exclusivamente una forma de cristal de hemifumarato de aliskiren, denominada Modificación B, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que muestra los siguientes picos proporcionados en grados 2Teta ± 0.3 grados: 3,8, 6,5, 7,7, 8,0, 13,8, 14,5, 15,6 y 17,4.

En adición a lo anterior, como se enseña en las líneas 19-23 de la página 6 del Capítulo Descriptivo, la nueva forma cristalina de la presente invención se obtiene bajo condiciones muy específicas. Por tanto, la forma de cristal aquí reclamada (en adelante denominada como "Modificación B") se obtiene a partir de soluciones con un contenido relativamente menor de acetonitrilo en comparación con el contenido de etanol, a diferencia de las soluciones que se utilizan normalmente para la formación de los cristales denominados "Modificación A", tal como se describe en el primer párrafo de la página 26 y en el Ejemplo 1 del Capítulo Descriptivo. De esta manera, el tercer párrafo de la página 26 del Capítulo Descriptivo enseña que la Modificación B se obtiene a partir de una solución con una relación en peso (p/p) de acetonitrilo:etanol en el rango comprendido entre 80:20 a 75:25, y cuando sea necesario, se

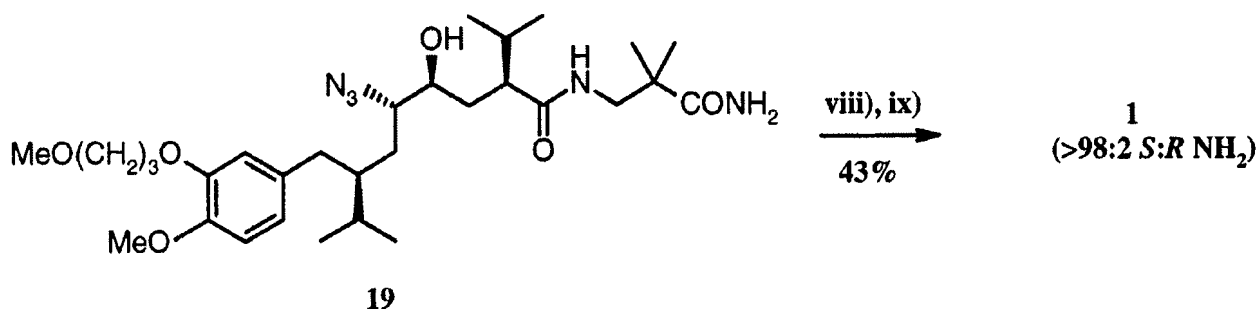
⁴ Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 2.13.6.1 (disponible electrónicamente en http://www.sic.gov.co/recursos_user/documentos/propiedad_industrial/Formatos/PI02-I06.pdf)

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

somete a condiciones de enfriamiento y secado. Por el contrario, los cristales denominados "Modificación A" necesitan una rango entre 80:20 a 99:1 de la mezcla acetonitrilo:etanol.

iii) De otra parte, D1 enseña que el compuesto de Fórmula 19 se convierte a la sal hemifumarato, mediante hidrogenólisis azídica y posterior formación de dicha sal hemifumarato, así:



Como se desprende del esquema anterior, las condiciones (ix) para la formación de la sal cristalina en D1 requieren "ácido fumárico, H₂O, MeCN, MeOH", lo cual es completamente diferente a las condiciones aquí reivindicadas. Así las cosas, nada en D1 proporciona enseñanza o sugerencia alguna que pudiera motivar a la persona medianamente versada en la materia a obtener la forma de cristal de la presente invención.

A su vez, el Ejemplo J1 ilustrado en D2 enseña que los cristales de la sal hemifumarato se obtuvieron después de la cristalización a partir de acetonitrilo. Es decir, bajo estas condiciones, únicamente fue posible obtener los cristales "Modificación A", tal como se describe en el primer párrafo de la página 26 y en el Ejemplo 1 del Capítulo Descriptivo.

En relación con D3, el Ejemplo 11 ilustra que la sal hemifumarato se prepara mediante un procedimiento que incluye la mezcla con ácido fumárico, posterior disolución en etanol, luego la evaporación de la solución obtenida y redissolver en acetonitrilo". Evidentemente, estas condiciones reveladas por D3 no proporcionan enseñanza o motivación alguna que pudieran conducir a la formación de cristales "Modificación B", tal como lo reclama la presente invención. Nuevamente, como se señaló anteriormente, los cristales "Modificación B" se forman a partir de soluciones con un contenido relativamente menor de acetonitrilo en comparación con el contenido de etanol. Por consiguiente, ninguna de las enseñanzas en D3 conducirían a la persona medianamente versada en la materia a la formación de cristales "Modificación B" de la presente invención.

En cuanto a D4, el Ejemplo 83 enseña que una mezcla 95:5 de acetonitrilo/etanol se utiliza para formar cristales de la sal hemifumarato del aliskiren. Como se señaló anteriormente, los cristales

“Modificación A” son los que se forman a partir de esta mezcla, ya que presenta un alto contenido de acetonitrilo en comparación con el de etanol. De nuevo, D4 tampoco sugiere la preparación del polimorfo reclamado en esta solicitud.

De otra parte, D5-D6 son simplemente unas referencias generales y teóricas, que si bien revelan aspectos genéricos sobre las sales de uso farmacéutico y aspectos generales de polimorfismo, no divulga ni mucho menos sugieren una forma de cristal de hemifumarato de aliskiren, denominada Modificación B, tal como se reclama en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. De acuerdo con lo anterior, la utilización de D5-D6 como arte previo para intentar desvirtuar el nivel inventivo de materia específica objeto de solicitudes de patente resulta totalmente improcedente, porque conduciría necesariamente a que todo el conocimiento general disponible aplicado por un investigador para el desarrollo de una invención, siempre haga obvia toda invención.

En conclusión, **nada** en el arte previo citado por la Examinadora proporciona motivación o sugerencia alguna para producir la forma de cristal del hemifumarato de aliskiren, denominada “Modificación B”, tal como se reclama en la presente invención.

iv) De otra parte, me permito señalar que los cristales “Modificación B” se obtienen en una forma de alta pureza, los cuales presentan un 10% de la parte amorfa, en contraste con los cristales “Modificación A”, los cuales presentan un contenido del 50% de la parte amorfa (véase el Ejemplo 1, Tabla 2). Además, como se señaló anteriormente, los cristales “Modificación B” se obtienen a partir de soluciones con un menor contenido relativo de acetonitrilo en comparación con el contenido de etanol, en comparación con las soluciones que se utilizan típicamente para la formación de cristales “Modificación A”. El contenido disminuido de acetonitrilo en la mezcla de disolvente necesaria para la cristalización de la “Modificación B” es por lo tanto beneficioso, ya que hace que el proceso comercial sea más barato y más fácil de aplicar en un contexto industrial.

v) Adicionalmente, y con el ánimo de brindar mayor evidencia sobre el nivel inventivo de la presente invención, me permito llamar la atención de la Examinadora sobre el Ejemplo 7 en el que se comparan características fisicoquímicas entre los cristales “Modificación A” y “Modificación B”, los cuales de manera clara y contundente evidencian los efectos sorprendentes e inesperados que presentan los cristales aquí reclamados. Para mayor claridad, se presentan nuevamente a continuación:

Humedad Relativa (%)	Cambio en masa en % de “Modificación A” (Sorci3n)	Cambio en masa en % de “Modificaci3n B” (Sorci3n)	Cambio en masa en % de la forma amorfa (Sorci3n)
0	0.00	0.00	0.00
10	0.84	0.53	0.94
20	1.50	0.76	1.69
30	2.09	1.01	2.53
40	2.72	1.30	3.68
50	2.54	1.77	5.52
60	4.72	2.66	7.68

Como se puede concluir de la tabla anterior, es evidente que la “Modificaci3n B” muestra una **menor** absorci3n de agua en comparaci3n con las otras formas de aliskiren, aproximadamente **2 veces menor** comparado con la “Modificaci3n A” y **3 veces menor** comparado con la forma amorfa. Vale la pena recordar que a menor higroscopicidad, mayor es la estabilidad. As3 mismo, se debe tener en cuenta que el agua siempre es una fuente de degradaci3n. Es importante apreciar que las propiedades fisicoqu3micas de un ingrediente activo son determinantes a la hora de poder conseguir una formulaci3n farmac3utica aceptable. La absorci3n de humedad es bastante negativa y desventajosa para la preparaci3n de composiciones farmac3uticas y se ha demostrado que tiene un impacto significativo, por ejemplo, en las propiedades fisicoqu3micas y de fabricaci3n de principios activos, excipientes y formulaciones. De hecho, la humedad es un factor clave para la toma de decisiones relacionadas con el envasado, almacenamiento y vida media de un producto farmac3utico. Un desarrollo exitoso de un producto farmac3utico requiere un total entendimiento y control de las propiedades higrosc3picas.

En adici3n a lo anterior, en la Tabla 2 y 5 de la presente solicitud tambi3n se proporcionan datos comparativos con respecto a la entalp3a de Modificaci3n A y B, como se muestra a continuaci3n:

	Modificaci3n A	Modificaci3n B
Entalp3a (J/g)	29	56

La entalp3a de “Modificaci3n B” es superior a la de la “Modificaci3n A”, lo que implica que la “Modificaci3n B” es mucho m3s estable porque requiere de **m3s energ3a** para alcanzar el punto de fusi3n. En este sentido, cuando un s3lido es menos estable podr3an existir problemas potenciales,

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

tales como cambios en el material y baja capacidad de procesamiento (Por ejemplo, problemas de adhesión a los punzones en la elaboración de tabletas).

En este punto me permito llamar la atención sobre las disposiciones indicadas en el Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad, "sí el solicitante aporta datos comparativos, se aceptarán como evidencia experimental de que los compuestos de la selección tienen ventajas respecto a los conocidos en el estado de la técnica."⁵. Por consiguiente, contrario a la opinión de la Examinadora, la presente solicitud en realidad proporciona datos experimentales que evidencian que la forma de cristal aquí reivindicada proporciona propiedades sorprendentes, inesperadas y mejoradas en comparación con las formas descritas en el arte previo. Es más, en el arte previo citado por la Examinadora no existe enseñanza ni sugerencia alguna sobre los cristales "Modificación B", ni mucho menos que dichos cristales tendrían los efectos sorprendentes e inesperados ilustradas en las Tablas aquí presentadas. Por lo tanto, **nada** en el arte previo citado por la Examinadora proporciona información alguna sobre cómo derivar de manera obvia y sin esfuerzo intelectual la materia reclamada en la presente invención.

5. Finalmente, me permito informar que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente en Australia, China, Estados Unidos, Nueva Zelanda, Indonesia, Singapur Argelia, Líbano, Marruecos, y Suráfrica.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su primer examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el

⁵ Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 3.2.3 (disponible electrónicamente en http://www.sic.gov.co/recursos_user/documentos/propiedad_industrial/Formatos/PI02-106.pdf)

OLARTEMOURE
OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Hoja Substituta 95.

12

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Una forma de cristal de hemifumarato de aliskiren, denominada Modificación B, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que muestra los siguientes picos proporcionados en grados $2\theta \pm 0.3$ grados: 3,8, 6,5, 7,7, 8,0, 13,8, 14,5, 15,6 y 17,4.
2. Una forma de cristal de acuerdo con las Reivindicación 1, caracterizada porque tiene un punto de fusión en el rango de 95°C a 105°C.
3. Una forma de cristal de acuerdo con las Reivindicación 1, caracterizada porque tiene un punto de fusión en el rango de 99°C a 102°C.
4. Una forma de cristal de acuerdo con las Reivindicación 2 ó 3, caracterizada porque el punto de fusión se obtiene con una velocidad de calentamiento de 10 K/min.
5. Un proceso para preparar una forma de cristal de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque:
se puede obtener a partir de una solución con una proporción en peso (p/p) de acetonitrilo:etanol en el rango de 90:10 a 75:25, a temperaturas comprendidas en el rango de 15°C a 40°C, y adicionalmente enfriándola hasta 20°C, permitiendo que se cristalice el hemifumarato de aliskiren, filtrando y secando al vacío, bajo una presión de 10 mbar a una temperatura de 40°C; y/o
una entalpía de fusión en el rango de 56 ± 8 (desviación estándar) J/g a una velocidad de calentamiento de 10 K/min.
6. Una preparación farmacéutica que comprende una forma de cristal de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Tabla 15: Composición de Tabletas no Recubiertas de 150 mg de aliskiren (base libre) en % en peso (divididas en fase interior/exterior).

Tableta compactada con rodillo			Forma de dosificación 1	Forma de dosificación 2	Forma de dosificación 3
Componente					
Fase Interior	Hemifumarato de aliskiren	34.53	55.25	55.25	48.75
	Celulosa microcristalina	45.97	28.25	24.08	26.545
	Polivinilpirrolidona K30	-	-	4	3.530
	Crospovidona	7.5	-	-	4.175
	Aerosil 200	-	-	-	-
	Estearato de magnesio	0.5	-	-	-
Fase exterior	Crospovidona	10	15	14.67	10
	Celulosa microcristalina	-	-	-	5
	Aerosil 200	1	0.5	0.5	0.53
	Estearato de magnesio	0.5	1	1.5	1.47
	% Total	100.00	100.00	100.00	100.00

Ejemplo 13: Composición (obtenida mediante granulación húmeda)

Tabla 16: Composición de Aliskiren (en una de las modificaciones o formas mencionadas anteriormente, especialmente Modificación A) (forma de dosificación 3), Tabletas Recubiertas con Película en mg/unidad.